

**BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND**

REC'D 04 MAY 2000

WIPO

PCT

**PRIORITY  
DOCUMENT**SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)**Bescheinigung**

Die JENAPHARM GmbH & Co KG in Jena/Deutschland hat eine Patentanmeldung unter der  
Bezeichnung

"Bioabbaubare, injizierbare Oligomer-Polymer-  
Zusammensetzung"

am 20. Februar 1999 beim Deutschen Patent- und Markenamt eingereicht.

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Un-  
terlagen dieser Patentanmeldung.

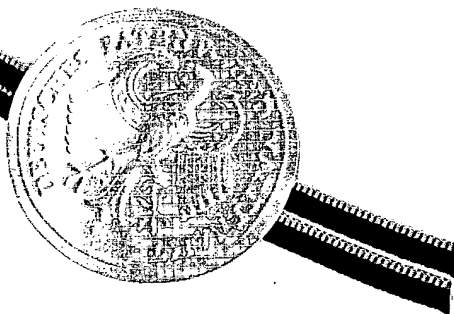
Die Anmeldung hat im Deutschen Patent- und Markenamt vorläufig das Symbol  
C 08 G 63/08 der Internationalen Patentklassifikation erhalten.

München, den 25. April 2000

**Deutsches Patent- und Markenamt**

**Der Präsident**

Im Auftrag



Aktenzeichen: 199 08 753.9

Ozierzon

# WABLAT · LANGE · KARTHAUS

ANWALTSSOZ

Anwaltssozietät Wablat · Lange · Karthaus · Potsdamer Chaussee 48 · D-14129 Berlin

**JENAPHARM GmbH & Co. KG**  
Otto-Schott-Str. 15

07745 Jena

**Dr. Dr. Wolfgang Wablat**  
Dr.-Ing. Dr. jur. Dipl.-Chem.  
Patentanwalt  
European Patent Attorney  
European Trademark Attorney

Potsdamer Chaussee 48  
D-14129 Berlin  
Telefon (0 30) 804 894-0  
Telefax (0 30) 804 022 06  
804 022 08

eMail: wablat@t-online.de

**Geert Hauck**  
Patentanwalt  
European Trademark Attorney

**Volker Specht**  
Dipl.-Ing.  
Patentanwalt  
European Patent Attorney  
European Trademark Attorney

**Dr. jur. Otto Lange**  
Rechtsanwalt

Luisenplatz 1  
D-65185 Wiesbaden  
Telefon (06 11) 3 91 65/66  
Telefax (06 11) 30 90 05

**Peter Karthaus**  
Rechtsanwalt und Notar

**Dr. jur. Dieter v. Paczynski**  
Rechtsanwalt

zugelassen in Wiesbaden

Ref.-Nr.

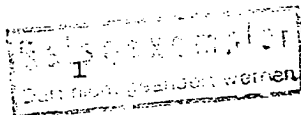
Je - 14 996

Berlin, 19.02.1999 S/li

**Bioabbaubare, injizierbare Oligomer-Polymer-Zusammensetzung**

#### Bankverbindungen:

Berliner Sparkasse (BLZ 100 500 00) Kto.-Nr. 09 30 12 57 54  
Postbank Berlin (BLZ 100 100 10) Kto.-Nr. 48 25 57 104 (IBAN DE 98 1001 0010 0482 5571 04)  
Ust.-ID.-Nr.: DE 136534653



4

## Bioabbaubare, injizierbare Oligomer-Polymer-Zusammensetzung

5 Die vorliegende Erfindung betrifft eine bioabbaubare, injizierbare Oligomer-Polymer-Zusammensetzung bestehend aus einer Kombination von mindestens zwei biologisch abbaubaren Hilfsstoffen und mindestens einem biologisch aktiven Wirkstoff.

10

Implantate zur Applikation biologisch aktiver Stoffe können durch Verpressen unter aseptischen Bedingungen hergestellt werden. Diese Implantate besitzen den Nachteil, daß sie sich nicht den räumlichen Gegebenheiten des Applikationsortes anzupassen vermögen und dort Druck- bzw. Schmerzgefühl nach Applikation hervorrufen.

15

20

Eine bekannte Lösung zur Herstellung injizierbarer Implantate besteht ferner in der Verwendung von Mikrokapseln. Die gebräuchlichsten Herstellungsverfahren für Mikrokapseln bzw. Mikrospheren sind die sogenannte „Solvent Evaporation Technique“ die „Spray Drying Technique“ oder die „Double Emulsion Technique“. Diese Verfahren erfordern organische Lösemittel oder Lösemittelgemische wie beispielsweise Dichlormethan, Trichlormethan oder Dichlormethan/Methanol, die für den lebenden Organismus toxisch oder zumindest physiologisch bedenklich sind. Ein gemeinsamer Nachteil dieser Verfahren ist daher der Restlösemittelgehalt. Die „Spray Drying Method“ ist darüber hinaus mit einem relativ hohen apparativen Aufwand verbunden.

25

30

35

Es besteht weiterhin die Möglichkeit, aus einer Lösung oder Suspension mit biologisch aktivem Stoff nach parenteraler Applikation ein in situ Implantat zu erzeugen.

Die in situ Bildung eines Implantats kann auf unterschiedliche Weise induziert werden.

5 In der US-PS 4,938,763 wird die biologisch aktive Substanz in einer Lösung des bioabbaubaren Polymers, z. B. einem Polylactid, gelöst oder dispergiert und diese Lösung oder Dispersion injiziert. Nach dem Injizieren bildet sich bei Kontakt mit der Körperflüssigkeit ein festes  
10 Implantat, bestehend aus dem gefällten oder koagulierten bioabbaubaren Polymer und der biologisch aktiven Substanz aus. Das Lösungsmittel wandert dabei aus dem Implantat heraus und verteilt sich im Organismus. Ein Nachteil dieser Methode besteht darin, daß die verwendeten Lösungsmittel, wie z. B. N-Methyl-2-pyrrolidon, physiologisch wirksam und daher nicht oder nur in geringem Umfang parenteral applizierbar sind.

In der genannten und weiteren Patentschriften (US-PS 5,278,201; US-PS 5,278,202) werden ferner als in situ Implantatmaterialien flüssige Acrylat-terminierte Prepolymere vorgeschlagen, die beispielsweise durch Umsetzung von Poly(D,L-lactid-co- $\epsilon$ -caprolacton) mit reaktiven  
20 Acrylsäurederivaten hergestellt werden können. Die Injektion des flüssigen Prepolymers erfolgt im Gemisch mit der biologisch aktiven Substanz und einem geeigneten Initiator (z. B. Dibenzoylperoxid), der die Aushärtung des Prepolymers und damit die Implantatbildung im Körper auslöst. Die Nachteile dieser Methode liegen in einem erheblich höheren Synthese- und Reinigungsaufwand zur Bereitstellung der biologisch abbaubaren Polymere und in der  
25 parenteralen Verabreichung eines physiologisch nicht unbedenklichen Radikalbildners als Initiator. Außerdem existieren bisher keine Erfahrungen zur Bioverträglichkeit der genannten Acrylat-terminierten Prepolymere und zur  
30 Biodegradation der aus diesen Substanzen gebildeten Implantate.  
35

In der US-PS 5,702,71 7 werden Block-Copolymere aus Polyethylenglykol und Polylactid bzw. Polycaprolacton beschrieben, die in wäßriger Lösung bei Raumtemperatur als injizierbare Flüssigkeit vorliegen und bei Körpertemperatur ein Gel bilden, das den biologisch aktiven Stoff enthält. Ein Nachteil dieser Variante besteht darin, daß die Temperatur für den Sol-Gel-Übergang von einer Vielzahl unterschiedlicher Parameter abhängig ist, wie z. B. von der Zusammensetzung und dem Polymerisationsgrad der einzelnen Blöcke im Block-Copolymer, dem Molekulargewicht des Block-Copolymers sowie der Polymerkonzentration in der wäßrigen Lösung.

Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, eine Oligomer-Polymer-Zusammensetzung als injizierbares Implantat zur Verfügung zu stellen, welches die Nachteile des Standes der Technik überwindet.

Die Aufgabe wird erfindungsgemäß dadurch gelöst, daß eine Oligomer-Polymer-Zusammensetzung bestehend aus einer Kombination von mindestens zwei biologisch abbaubaren Hilfsstoffen und mindestens einem biologisch aktiven Wirkstoff zur Verfügung gestellt wird.

Erfindungsgemäß bevorzugt ist es, daß die biologisch abbaubaren Hilfsstoffe Polymerisationsprodukte von gleichen oder unterschiedlichen Hydroxycarbonsäuren sind.

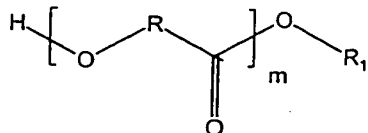
Besonders bevorzugt ist es, daß die Hydroxycarbonsäuren Milchsäure oder Glycolsäure sind.

Erfindungsgemäß bevorzugt ist ferner, daß jeweils mindestens einer der biologisch abbaubaren Hilfstoffe ein flüssiges niedermolekulares Oligomer und der andere ein festes höhermolekulares Polymer ist.

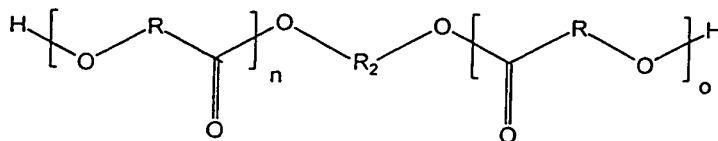
7

Weiterhin ist erfindungsgemäß bevorzugt, daß das flüssige niedermolekulare Oligomer eine Verbindung der allgemeinen Formel I, II oder III

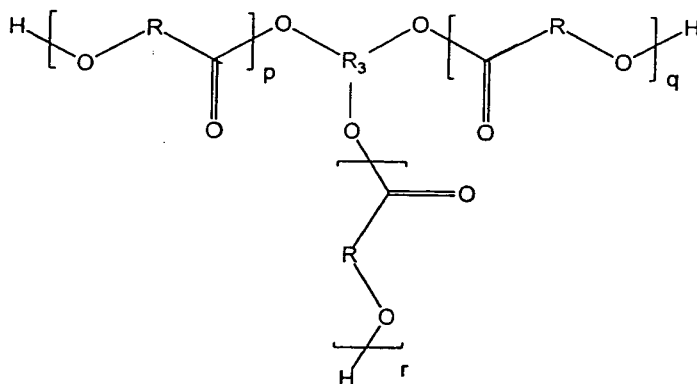
5



I



II



ist, worin

10

R für die Variablen m, n, o, p, q und r jeweils gleich oder unterschiedlich ist und für  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ,  $-(\text{CH}_2)_5-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$  oder deren Homologe mit jeweils bis zu 5 weiteren C-Atomen steht,

8  
R<sub>1</sub> für -CH<sub>2</sub>-COOY, -CH(CH<sub>3</sub>)-COOY, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-COOY,  
-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-COOY, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-COOY,  
-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-COOY, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-Y, -(cyclo-C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>)  
5 oder -CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>- steht,

R<sub>2</sub> für -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-,  
-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-,  
-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-,  
10 -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-,  
-CH<sub>2</sub>-CH(-Y)-CH<sub>2</sub>-, cyclohexan-1,2-diyl, cyclohexan-1,3-  
diyl oder cyclohexan-1,4-diyl steht,

R<sub>3</sub> für (-CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH-, (-CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>C-CH<sub>3</sub> oder (-CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>C-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub> steht,  
15

wobei Y = -H, -CH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C<sub>3</sub>H<sub>7</sub> oder -C<sub>4</sub>H<sub>9</sub> ist und

m, n, o, p, q und r unabhängig voneinander eine ganze  
Zahl von 2 bis 18 bedeuten.

20

Besonders bevorzugt ist es dabei, daß R -CH(CH<sub>3</sub>)-, R<sub>1</sub>  
-CH(CH<sub>3</sub>)-COOY, mit Y = -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, m, n, o, p, q oder r eine  
ganze Zahl von 2 bis 4 bedeutet.

25

Bei der Herstellung der Implantate werden daher vorzugs-  
weise Poly(hydroxyester) wie beispielsweise Poly-(L-  
lactid)e, Poly-(D,L-lactid)e, Polyglycolide, Poly-(capro-  
lacton)e, Poly-(dioxanon)e, Poly-(hydroxybutter-säure)n,  
Poly-(hydroxyvaleriansäure)n, Poly-(glycosalicylat)e und  
30 Copolymere dieser Verbindungen eingesetzt. Besonders be-  
vorzugt sind Poly-(hydroxyester), die durch Ringöffnungs-  
polymerisation von Lactonen in Gegenwart eines biokompa-  
tiblen Startmoleküls hergestellt werden. Bevorzugte Lac-  
tone für die Durchführung der Ringöffnungspolymerisation  
35 sind beispielsweise L-Lactid, D,L-Lactid, Glycolid, p-  
Dioxanon und ε-Caprolacton. Geeignete biokompatible

Startmoleküle sind vorzugsweise aliphatische oder cyclo-  
aliphatische Verbindungen, die eine oder mehrere freie  
Hydroxylgruppen enthalten. Besonders geeignete Startmole-  
küle sind beispielsweise L-Milchsäure-alkylester, Chole-  
sterol, Propan-1,2-diol, Triethylenglykol, Glycerol oder  
5 Pentaerythrit.

Es ist ferner erfindungsgemäß bevorzugt, daß das Verhält-  
nis zwischen den festen höhermolekularen Polymeren und  
10 den flüssigen niedermolekularen Oligomeren 1:100 bis 1:1,  
insbesondere bevorzugt 1:10 bis 1:2 beträgt.

Die erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung ist  
ferner dadurch gekennzeichnet, daß der biologisch aktive  
Wirkstoff aus der Gruppe der Hormone, Immunmodulatoren,  
Immunsuppressiva, Antibiotika, Zytostatika, Diuretika,  
Magen-Darm-Mittel, Herz-Kreislauf-Mittel und Neuropharma-  
ka ausgewählt ist.

20 Dabei ist es erfindungsgemäß bevorzugt, daß der biolo-  
gisch aktive Wirkstoff in der Hilfsstoffkombination in  
gelöster oder suspendierter Form vorliegt.

25 Erfindungsgemäß liegt die pharmazeutische Zusammensetzung  
in Form eines injizierbaren Mittels vor, welche nach In-  
jektion unter dem Einfluß der Körperflüssigkeit ein Koa-  
gulat bildet.

30 Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ferner ein in-  
jizierbares Implantat, erhältlich durch Injektion einer  
erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzung in ei-  
nen Körper.

35 Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist auch ein Ver-  
fahren zur Herstellung eines injizierbaren Implantats,  
dadurch gekennzeichnet, daß man eine erfindungsgemäße



10

pharmazeutische Zusammensetzung in einen Körper eines Säugers injiziert.

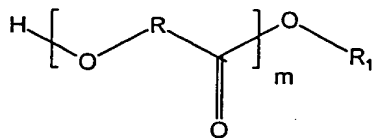
5 Mit anderen Worten gesagt, wird die Aufgabe erfindungsge-  
mäß dadurch gelöst, daß ein in situ Implantat, herstell-  
bar durch Plazieren einer sterilen, injizierbaren Zusam-  
mensetzung aus einem bioabbaubaren Polymer, einem bioab-  
baubaren Oligomer und dem biologisch aktiven Stoff im Or-  
ganismus, und Koagulation desselben unter dem Einfluß der  
10 Körperflüssigkeit, zur Verfügung gestellt wird.

Die vorliegende Erfindung betrifft somit biologisch ab-  
baubare Zusammensetzungen oligomerer und polymerer Ester  
von Hydroxycarbonsäuren, die durch geeignete Wahl der  
oligomeren und polymeren Komponenten als homogene Lösun-  
gen einstellbarer Viskosität oder niedrigschmelzende  
Festkörper ohne die Verwendung weiterer Lösungsmittel  
oder Weichmacher herstellbar sind. Die genannten Oligo-  
mer-Polymer-Zusammensetzungen sind in der Lage nach Inji-  
20 zierung in den menschlichen oder tierischen Organismus  
unter dem Einfluß von Körperflüssigkeit in situ Koagulate  
auszubilden. Die auf diese Weise gebildeten in situ Im-  
plantate können zur Applikation biologisch aktiver Stoffe  
im Organismus verwendet werden.

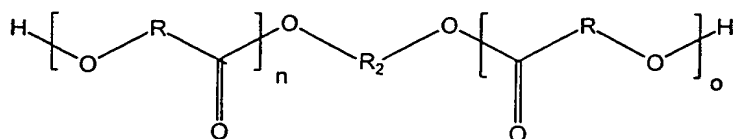
25 Bei einer Untersuchung einer großen Zahl von biokompati-  
blen Lösemitteln bzw. Komplexbildnern wurde überraschen-  
derweise gefunden, daß Oligomere verschiedener Hydroxy-  
carbonsäuren mit definierten Strukturen in einem weiten  
Konzentrationsbereich in der Lage sind, bioabbaubare Po-  
30 lymere, insbesondere solche der Gruppe der Poly(hydroxy-  
ester) und deren Copolymere zu lösen bzw. in lösliche  
Komplexe zu überführen. Diese Lösungen bzw. löslichen  
Komplexe können in steriler Form parenteral appliziert  
35 werden und bilden unter dem Einfluß von Körperflüssigkeit  
in situ Koagulate aus.

Bevorzugt sind ferner Implantate, bei denen das bioabbaubare Oligomer eine Verbindung der allgemeinen Formel I, II oder III

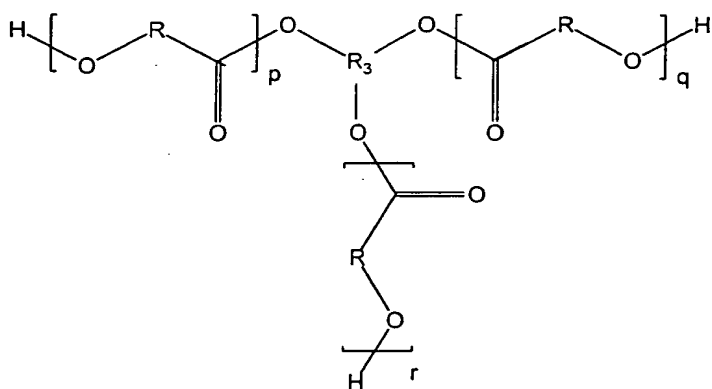
5



I



II



II

ist, worin

10

R für die Variablen m, n, o, p, q und r jeweils gleich oder unterschiedlich ist und für -CH<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>- oder deren Homologe mit jeweils bis zu 5 weiteren C-Atomen steht,

5  $R_1$  für  $-\text{CH}_2-\text{COOY}$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{COOY}$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOY}$ ,  
 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOY}$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOY}$ ,  
 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOY}$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{Y}$ ,  $-(\text{cyclo}-\text{C}_6\text{H}_{11})$   
oder  $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5-$  steht,

10  $R_2$  für  $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  
 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-$ ,  
 $-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-$ ,  
 $-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-$ ,  
 $-\text{CH}_2-\text{CH}(-\text{Y})-\text{CH}_2-$ , cyclohexan-1,2-diyl, cyclohexan-1,3-  
diyl oder cyclohexan-1,4-diyl steht,

$R_3$  für  $(-\text{CH}_2)_2\text{CH}-$ ,  $(-\text{CH}_2)_3\text{C}-\text{CH}_3$  oder  $(-\text{CH}_2)_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$  steht,

wobei  $\text{Y} = -\text{H}$ ,  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{C}_2\text{H}_5$ ,  $-\text{C}_3\text{H}_7$  oder  $-\text{C}_4\text{H}_9$  ist und

$m$ ,  $n$ ,  $o$ ,  $p$ ,  $q$  und  $r$  unabhängig voneinander eine ganze  
Zahl von 2 bis 18 bedeuten.

20

Besonders bevorzugt ist es dabei, daß  $R$   $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ,  $R_1$   
 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{COOY}$ , mit  $\text{Y} = -\text{C}_2\text{H}_5$ ,  $m$ ,  $n$ ,  $o$ ,  $p$ ,  $q$  oder  $r$  eine  
ganze Zahl von 2 bis 4 bedeutet.

25

Bevorzugte Implantate weisen ein Verhältnis von bioabbaubar-  
barem Polymer zu Oligomer zwischen 1:100 und 1:1, insbe-  
sondere bevorzugt zwischen 1:6 und 1:2 auf.

30

Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen enthalten somit  
nur die oben genannten biokompatiblen, bioabbaubaren Po-  
lymere und Oligomere und kommen ohne zusätzliche Lösungs-  
mittel oder Katalysatoren zur Anwendung.

35

Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen können biologisch  
aktive Stoffe enthalten. Bei bevorzugten Implantaten ent-  
hält das Koagulat mindestens einen biologisch aktiven

Stoff, beispielsweise aus der Gruppe der Hormone, Immunmodulatoren, Immunsuppressiva, Antibiotika, Zytostatika, Diuretika, Magen-Darm-Mittel, Herz-Kreislauf-Mittel, Antiinflammatoria, Analgetika, Lokalanaesthetika und/oder Neuropharmaka.

Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen sind soweit fließbar, daß sie weitgehend schmerzfrei injiziert werden können. Sie sind herkömmlichen Sterilisationsverfahren zugänglich.

Nach der Plazierung der erfindungsgemäßen, die biologisch aktive Substanz enthaltenden Zusammensetzungen im Organismus bildet sich unter dem Einfluß der Körperflüssigkeit ein Koagulat. Einerschreitend mit dem biologischen Abbau dieses Koagulats, der zwischen Wochen und Monaten bis Jahren in Abhängigkeit von der Zusammensetzung der Zusammensetzung betragen kann, wird die biologisch aktive Substanz freigesetzt.

Es ist daher bevorzugt, daß man die Freisetzung der biologisch aktiven Substanz durch die Bestandteile der sterilen, spritzbaren Zusammensetzung und deren Verhältnissen zueinander in der Lösung steuert. Auf diese Weise ist es möglich, die Freisetzungsgeschwindigkeit den pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften der Wirkstoffe im Organismus anzupassen.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ferner ein Verfahren zur Herstellung eines Implantats, welches erfindungsgemäß dadurch gekennzeichnet ist, daß man eine sterile, spritzbare Zusammensetzung aus einem biologisch abbaubaren Polymer und einem flüssigen bioabbaubaren Oligomer im Organismus plaziert, und denselben unter dem Einfluß der Körperflüssigkeit koaguliert.

Die Erfindung wird durch die nachfolgenden Beispiele erläutert.

Darstellung bioabbaubarer flüssiger Oligomere (Beispiel 1 und 2)

Beispiel 1

L-(-)-Milchsäureethylester-oligo-D,L-lactid

(Ausgangsstoff 1)

Unter einem Stickstoffstrom wird ein Gemisch aus 15,0 g (104 mmol) D,L-Lactid, 12,294 g (104 mmol) L-(-)-Milchsäureethylester sowie 2 Tropfen Zinn(II)-2-ethylhexanoat bei 140 °C vier Stunden lang unter Rühren erhitzt. Nach Abkühlen der Schmelze auf Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch in 40 ml Methylenchlorid gelöst. Diese Lösung tropft man in 400 ml Heptan. Das Produkt scheidet sich als viskoses Öl ab. Man trennt die spezifisch leichtere Heptanphase ab, die im Produkt verbliebenen Lösemittelreste werden unter vermindertem Druck entfernt. Anschließend wird das Produkt im Vakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Man erhält ein viskoses farbloses Öl.

Ausbeute: 16,02g

$M_n$ (VPO): 354 g/mol

Beispiel 2

L-(-)-Milchsäureethylester-oligo-L-lactid

(Ausgangsstoff 2)

Unter einem Stickstoffstrom wird ein Gemisch aus 15,0 g (104 mmol) L-Lactid, 12,294 g (104 mmol) L-(-)-Milchsäureethylester sowie 2 Tropfen Zinn (II)-2-ethylhexanoat, bei 140 °C vier Stunden lang unter Rühren erhitzt. Nach Abkühlen der Schmelze auf Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch in 40 ml Methylenchlorid gelöst. Diese Lösung tropft man in 400 ml Heptan. Das Produkt scheidet sich als viskoses Öl ab. Man trennt die

spezifisch leichtere Heptanphase ab, die im Produkt verbliebenen Lösemittelreste werden unter vermindertem Druck entfernt. Anschließend wird das Produkt im Vakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Man erhält ein viskoses farbloses Öl.

Ausbeute: 19,22 g

$M_n$  (VPO): 362 g/mol

### Darstellung bioabbaubarer Polymere (Beispiele 3 bis 9)

#### Beispiel 3

(Ausgangsstoff 3)

Unter einem Stickstoffstrom wird ein Gemisch aus 13,0 g (90,2 mmol) D,L-Lactid, 0,532 g (4,5 mmol) L-(-)-Milchsäureethylester sowie 2 Tropfen Zinn (II)-2-ethylhexanoat, bei 140 °C über Nacht unter Rühren erhitzt. Nach Abkühlen der Schmelze auf Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch in 40 ml Methylenchlorid gelöst. Diese Lösung tropft man in 400 ml Heptan. Das Produkt fällt als klebriger Feststoff aus. Anschließend trennt man die spezifisch leichtere Heptanphase ab. Das Produkt wird in 40 ml Methylenchlorid aufgenommen. Nach Einengen des Lösungsmittels Unter vermindertem Druck, werden noch verbliebene Lösungsmittelrückstände durch mehrtägige Trocknung im Vakuum entfernt. Man erhält einen glasartigen transparenten Feststoff.

Ausbeute: 12,450 g

$M_n$  (GPC, RI): 4346 g/mol

#### Beispiel 4

(Ausgangsstoff 4)

Unter einem Stickstoffstrom wird ein Gemisch aus 13,0 g (90,2 mmol) D,L-Lactid, 0,205 g (1,73 mmol) L-(-)-Milchsäureethylester sowie 2 Tropfen Zinn (II)-2-ethylhexanoat, bei 140 °C über Nacht unter Rühren erhitzt. Nach Abkühlen der Schmelze auf Raumtemperatur wird

16

das Reaktionsgemisch in 40 ml Methylenchlorid gelöst. Diese Lösung tropft man in 400 ml Heptan. Das Produkt fällt als klebriger Feststoff aus. Anschließend trennt man die spezifisch leichtere Heptanphase ab. Das Produkt wird in 40 ml Methylenchlorid aufgenommen. Nach Einengen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck, werden noch verbliebene Lösungsmittelrückstände durch mehrtägige Trocknung im Vakuum entfernt. Man erhält einen glasartigen transparenten Feststoff.

Ausbeute: 9,580 g  
 $M_n$  (GPC,RI): 7790 g/mol

#### Beispiel 5

(Ausgangsstoff 5)

Unter einem Stickstoffstrom wird ein Gemisch aus 13,0 g (90,2 mmol) D,L-Lactid, 1,835 g (4,5 mmol) Cholesterol sowie 2 Tropfen Zinn(II)-2-ethylhexanoat, bei 140 °C über Nacht unter Rühren erhitzt. Nach Abkühlen der Schmelze auf Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch in 40 ml Methylenchlorid gelöst. Diese Lösung tropft man in 400 ml Heptan. Das Produkt fällt als klebriger Feststoff aus. Anschließend trennt man die spezifisch leichtere Heptanphase ab. Das Produkt wird in 40 ml Methylenchlorid aufgenommen. Nach Einengen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck, werden noch verbliebene Lösungsmittelrückstände durch mehrtägige Trocknung im Vakuum entfernt. Man erhält einen glasartigen transparenten Feststoff.

Ausbeute: 13,905 g  
 $M_n$  (GPC,RI): 4116 g/mol

#### Beispiel 6

(Ausgangsstoff 6)

Unter einem Stickstoffstrom wird ein Gemisch aus 13,0 g (90,2 mmol) D,L-Lactid, 0,918 g (2,25 mmol) Cholesterol sowie 2 Tropfen Zinn(II)-2-ethylhexanoat, bei 140 °C über Nacht unter Rühren erhitzt. Nach Abkühlen der Schmelze

17

auf Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch in 40 ml Methylenchlorid gelöst. Diese Lösung tropft man in 400 ml Heptan. Das Produkt fällt als klebriger Feststoff aus. Anschließend trennt man die spezifisch leichtere Heptanphase ab. Das Produkt wird in 40 ml Methylenchlorid aufgenommen. Nach Einengen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck, werden noch verbliebene Lösungsmittelrückstände durch mehrtägige Trocknung im Vakuum entfernt. Man erhält einen glasartigen transparenten Feststoff.

5  
10 Ausbeute: 13,528 g  
 $M_n$  (GPC,RI): 8682 g/mol

#### Beispiel 7

(Ausgangsstoff 7)

Unter einem Stickstoffstrom wird ein Gemisch aus 13,0 g (90,2 mmol) D,L-Lactid, 0,343 g (4,5 mmol) Propan-1,2-diol sowie 2 Tropfen Zinn(II)-2-ethylhexanoat, bei 140 °C über Nacht unter Rühren erhitzt. Nach Abkühlen der Schmelze auf Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch in 40 ml Methylenchlorid gelöst. Diese Lösung tropft man in 400 ml Heptan. Das Produkt fällt als klebriger Feststoff aus. Anschließend trennt man die spezifisch leichtere Heptanphase ab. Das Produkt wird in 40 ml Methylenchlorid aufgenommen. Nach Einengen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck, werden noch verbliebene Lösungsmittelrückstände durch mehrtägige Trocknung im Vakuum entfernt. Man erhält einen glasartigen transparenten Feststoff.

20  
25 Ausbeute: 12,130 g  
 $M_n$  (GPC,RI): 3794 g/mol

30

#### Beispiel 8

(Ausgangsstoff 8)

Unter einem Stickstoffstrom wird ein Gemisch aus 13,0 g (90,2 mmol) D,L-Lactid, 0,171 g (2,25 mmol) Propan-1,2-diol sowie 2 Tropfen Zinn(II)-2-ethylhexanoat, bei 140 °C über Nacht unter Rühren erhitzt. Nach Abkühlen der

35



18

Schmelze auf Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch in 40 ml Methylenchlorid gelöst. Diese Lösung tropft man in 400 ml Heptan. Das Produkt fällt als klebriger Feststoff aus. Anschließend trennt man die spezifisch leichtere Heptanphase ab. Das Produkt wird in 40 ml Methylenchlorid aufgenommen. Nach Einengen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck, werden noch verbliebene Lösungsmittelrückstände durch mehrtägige Trocknung im Vakuum entfernt. Man erhält einen glasartigen transparenten Feststoff.

5

10 Ausbeute: 12,680 g  
 $M_n$  (GPC, RI): 7784 g/mol

### Beispiel 9

(Ausgangsstoff 9)

Unter einem Stickstoffstrom wird ein Gemisch aus 13,0 g (90,2 mmol) D,L-Lactid, 0,201 g (1,5 mmol) 1,1,1-Tris-(hydroxymethyl)propan sowie 2 Tropfen Zinn(II)-2-ethylhexanoat, bei 140 °C über Nacht unter Rühren erhitzt. Nach Abkühlen der Schmelze auf Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch in 40 ml Methylenchlorid gelöst. Diese Lösung tropft man in 400 ml Heptan. Das Produkt fällt als klebriger Feststoff aus. Anschließend trennt man die spezifisch leichtere Heptanphase ab. Das Produkt wird in 40 ml Methylenchlorid aufgenommen. Nach Einengen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck, werden noch verbliebene Lösungsmittelrückstände durch mehrtägige Trocknung im Vakuum entfernt. Man erhält einen glasartigen transparenten Feststoff.

20

25 Ausbeute: 12,12 g  
 $M_n$  (GPC, RI): 11053 g/mol

30

### Polymer-Oligomer-Zusammensetzungen

#### Beispiel 10

35 Ein Gemisch aus 100 mg Poly-D,L-lactid (Beispiel 5, JP 37) und 900 mg Oligoester (Beispiel 1, JP 43) werden 5

min lang bei 140 °C gerührt. Es entsteht eine viskose, transparente Flüssigkeit. Beim Eintropfen dieser Polymer-Oligoester-Zusammensetzung in Wasser bildet sich ein formstabiles Koagulat aus.

5

### Freisetzung von biologisch aktiven Stoffen

#### Beispiel 11

10 Die viskose transparente Lösung eines Gemisches (nach Beispiel 10) aus 100 mg Poly-D,L-lactid (Ausgangsstoff 5 oder 6) und 900 mg Oligomer (Ausgangsstoff 1) wird mit 6 mg Cytochrom C versetzt, welches suspendiert in dem Gemisch vorliegt. Die Suspension wird in eine Membran eingespritzt, die sich in einem Becherglas befindet, das 500 ml isotonische NaCl-Lösung enthält. Das Akzeptormedium wird gerührt und die Freisetzung von Cytochrom C aus dem in situ gebildeten Koagulat nach definierten Zeitintervallen ermittelt. Das Freisetzungsprofil ist in Fig. 1

20 wiedergegeben.

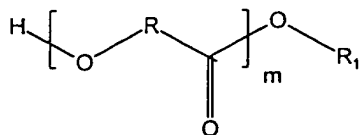
Die viskose transparente Lösung eines Gemisches (nach Beispiel 10) aus 100 mg Poly-D,L-lactid (Ausgangsstoff 6) und 900 mg Oligomer (Ausgangsstoff 1) wird mit 6 mg

25 Testosteron bzw. Testosteronundecanoat versetzt, welches suspendiert in dem Gemisch vorliegt. Die Suspension wird in eine Membran eingespritzt, die sich in einem Becherglas befindet, das 500 ml isotonische NaCl-Lösung enthält. Das Akzeptormedium wird gerührt und die Freisetzung

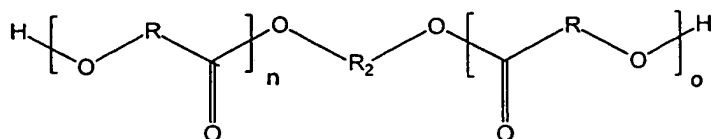
30 von Testosteron bzw. Testosteronundecanoat C aus dem in situ gebildeten Koagulat nach definierten Zeitintervallen ermittelt. Das Freisetzungsprofil ist in Fig. 2 wiedergegeben.

## Patentansprüche

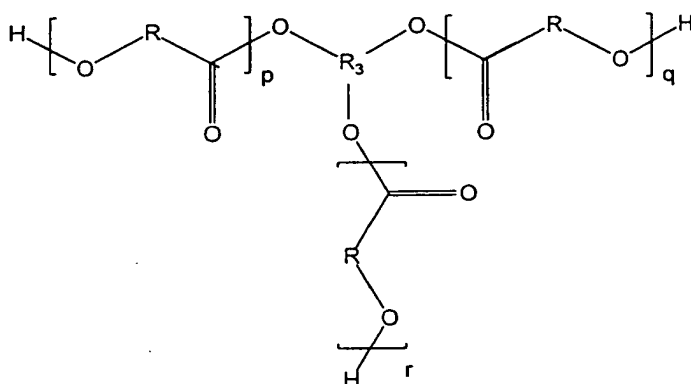
- 5 1. Oligomer-Polymer-Zusammensetzung bestehend aus einer Kombination von mindestens zwei biologisch abbaubaren Hilfsstoffen und mindestens einem biologisch aktiven Wirkstoff.
- 10 2. Oligomer-Polymer-Zusammensetzung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die biologisch abbaubaren Hilfsstoffe Polymerisationsprodukte von gleichen oder unterschiedlichen Hydroxycarbonsäuren sind.
3. Oligomer-Polymer-Zusammensetzung gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Hydroxycarbonsäuren Milchsäure oder Glycolsäure sind.
- 20 4. Oligomer-Polymer-Zusammensetzung gemäß einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß jeweils mindestens einer der biologisch abbaubaren Hilfsstoffe ein flüssiges niedermolekulares Oligomer und der andere ein festes höhermolekulares Polymer ist.
- 25 5. Oligomer-Polymer-Zusammensetzung gemäß Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß das flüssige niedermolekulare Oligomer eine Verbindung der allgemeinen Formel I, II oder III



I



II



II

ist, worin

R für die Variablen m, n, o, p, q und r jeweils gleich oder unterschiedlich ist und für -CH<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>- oder deren Homologe mit jeweils bis zu 5 weiteren C-Atomen steht,

10

R<sub>1</sub> für -CH<sub>2</sub>-COOY, -CH(CH<sub>3</sub>)-COOY, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-COOY, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-COOY, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-COOY, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-COOY, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-Y, -(cyclo-C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>) oder -CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>- steht,

5  $R_2$  für  $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  
 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-$ ,  
 $-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-$ ,  
 $-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-$ ,  
 $-\text{CH}_2-\text{CH}(-\text{Y})-\text{CH}_2-$ , cyclohexan-1,2-diyl, cyclohexan-  
1,3-diyl oder cyclohexan-1,4-diyl steht,

10  $R_3$  für  $(-\text{CH}_2)_2\text{CH}-$ ,  $(-\text{CH}_2)_3\text{C}-\text{CH}_3$  oder  $(-\text{CH}_2)_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$   
steht,

wobei  $\text{Y} = -\text{H}$ ,  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{C}_2\text{H}_5$ ,  $-\text{C}_3\text{H}_7$  oder  $-\text{C}_4\text{H}_9$  ist und

$m$ ,  $n$ ,  $o$ ,  $p$ ,  $q$  und  $r$  unabhängig voneinander eine ganze  
Zahl von 2 bis 18 bedeuten.

20 6. Oligomer-Polymer-Zusammensetzung gemäß Anspruch 5,,  
dadurch gekennzeichnet, daß  $R$   $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ,  $R_1$   
 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{COOY}$ , mit  $\text{Y} = -\text{C}_2\text{H}_5$ ,  $m$ ,  $n$ ,  $o$ ,  $p$ ,  $q$  oder  $r$  ei-  
ne ganze Zahl von 2 bis 4 bedeuten.

25 7. Oligomer-Polymer-Zusammensetzung gemäß Anspruch 4,  
dadurch gekennzeichnet, daß das flüssige niedermole-  
kulare Oligomer aus der folgenden Gruppe oder aus de-  
ren Mischungen ausgewählt ist, nämlich Po-  
ly(hydroxyester) wie Poly-(L-lactid)e, Poly-(D,L-  
lactid)e, Polyglycolide, Poly-(caprolacton)e, Poly-  
(dioxanon)e, Poly-(hydroxybutter-säure)n, Poly-  
(hydroxyvaleriansäure)n, Poly-(glycosalicylat)e und  
30 Copolymere dieser Verbindungen, Poly-(hydroxyester),  
die durch Ringöffnungspolymerisation von Lactonen in  
Gegenwart eines biokompatiblen Startmoleküls her-  
stellbar sind, nämlich L-Lactid, D,L-Lactid, Glyco-  
lid, p-Dioxanon und e-Caprolacton, mit aliphatischen  
35 oder cycloaliphatischen Verbindungen mit einer oder  
mehreren freie Hydroxylgruppen wie L-Milchsäure-

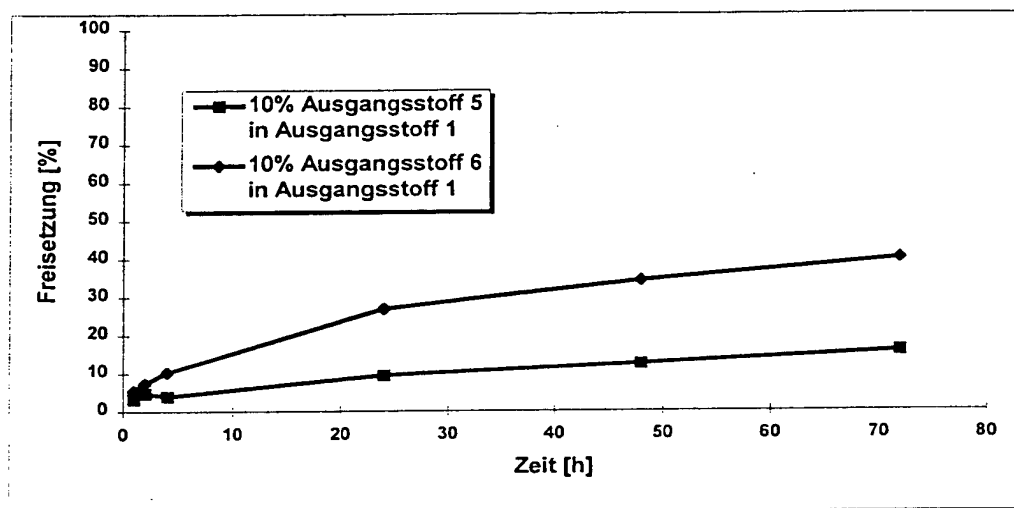
alkylester, Cholesterol, Propan-1,2-diol, Triethylenglykol, Glycerol oder Pentaerythrit als biokompatible Startmoleküle.

- 5      8. Oligomer-Polymer-Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 4 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß das Verhältnis zwischen den festen höhermolekularen Polymeren und den flüssigen niedermolekularen Oligomeren 1:100 bis 1:1, vorzugsweise 1:10 bis 1:2 beträgt.
- 10
9. Oligomer-Polymer-Zusammensetzung gemäß einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der biologisch aktive Wirkstoff aus der Gruppe der Hormone, Immunmodulatoren, Immunsuppressiva, Antibiotika, Zytostatika, Diuretika, Magen-Darm-Mittel, Herz-Kreislauf-Mittel und Neuropharmaka ausgewählt ist.
- 20
10. Oligomer-Polymer-Zusammensetzung gemäß Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß der biologisch aktive Wirkstoff in der Hilfsstoffzusammensetzung in gelöster oder suspendierter Form vorliegt.
- 25
11. Oligomer-Polymer-Zusammensetzung gemäß einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß diese in Form eines injizierbaren Mittels vorliegt, welches nach Injektion unter dem Einfluß der Körperflüssigkeit eine Koagulat bildet.
- 30
12. Injizierbares Implantat, erhältlich durch Injektion einer Oligomer-Polymer-Zusammensetzung gemäß Anspruch 1 in einen Körper.
- 35
13. Verfahren zur Herstellung eines injizierbaren Implantats, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Oligomer-

Polymer-Zusammensetzung nach Anspruch 1 in einen Körper eines Säugers injiziert.

Fig. 1

5

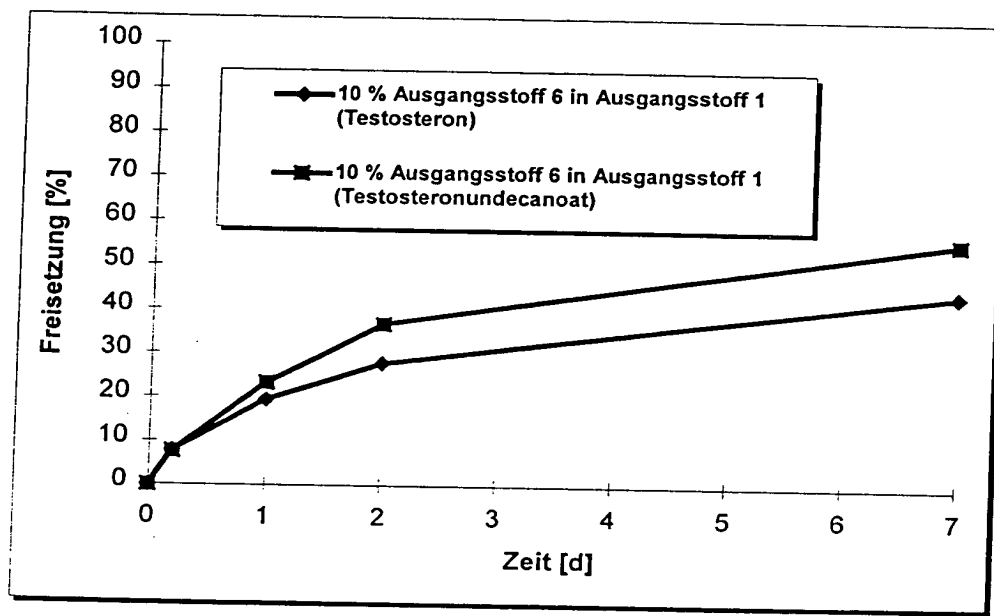


10



Fig. 2

5





100-100-100